

551,248

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 11 月 11 日 (11.11.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/096274 A1(51) 国際特許分類:  
31/443, A61P 11/00 // C07D 405/06

A61K 45/00,

(72) 発明者; および

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2004/004601

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大島 悦男 (OHSHIMA, Etsuo). 真部 治彦 (MANABE, Haruhiko). 三重 元弥 (MIE, Motoya). 田原 晴信 (TAHARA, Harunobu). 山口 和夫 (YAMAGUCHI, Kazuo). 石川 康裕 (ISHIKAWA, Yasuhiro).

(22) 国際出願日:

2004 年 3 月 31 日 (31.03.2004)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2003-094505 2003 年 3 月 31 日 (31.03.2003) JP

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

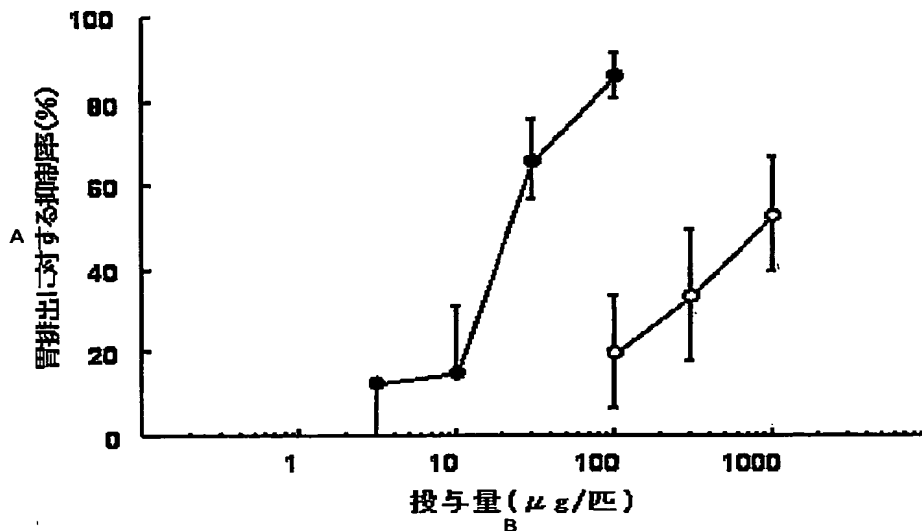
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和酸酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,

[続葉有])

(54) Title: DRUG FOR AIRWAY ADMINISTRATION

(54) 発明の名称: 気道内投与剤

A...INHIBITORY RATIO (%) TO GASTRIC EVACUATION  
B...DOSE (μg/ANIMAL)

(57) Abstract: It is intended to provide a drug for airway administration containing, as the active ingredient, a compound having a phosphodiesterase (PDE)-IV inhibitory effect which shows a concentration in a lung tissue 350 times or more higher than its concentration in plasma when administered into the airway or a pharmacologically acceptable salt thereof. It is also intended to provide a drug for airway administration in which the compound having the PDE-IV inhibitory effect is, for example, a beznofuran derivative, a 1,3-benzodioxole derivative, etc.

[続葉有])

WO 2004/096274 A1



SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(57) 要約: 気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して350倍以上となるホスホジエステラーゼ(PDE)-IV阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する気道内投与剤を提供する。また該PDE-IV阻害作用を有する化合物が、例えばベンゾフラン誘導体、1, 3-ベンゾジオキソール誘導体などである気道内投与剤を提供する。

## 明 細 書

### 気道内投与剤

#### 技術分野

本発明は、ホスホジエステラーゼ（PDE）－IV阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する気道内投与剤に関する。

#### 背景技術

PDE－IV阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するPDE－IV阻害剤（以下、PDE－IV阻害剤という）は、呼吸器疾患に有用であることが知られており、例えば以下の報告がなされている。

（i）BNラットにおいて、PDE－IV阻害剤は、抗原で誘発された肺への好酸球の浸潤を抑制する〔ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティックス（J. Pharmacol. Exp. Ther.）、297巻、280－290ページ（2001年）；バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ（Bioorg. Med. Chem. Lett.）、8巻、3229－3234ページ（1998年）；ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー（Br. J. Pharmacol.）、113巻、1423－1431ページ（1994年）〕。

（ii）BNラットにおいて、PDE－IV阻害剤は、抗原で誘発された気道狭窄を抑制する〔ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティックス（J. Pharmacol. Exp. Ther.）、297巻、280－290ページ（2001年）；ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー（Br. J. Pharmacol.）、113巻、1423－1431ページ（1994年）〕。

また、PDE－IV阻害剤の副作用としては、例えば嘔吐などの消化器に対する影響が知られており、以下の報告がなされている。

（i）PDE－IV阻害剤は、ラットの胃酸分泌を亢進する〔ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティックス（J. Pharmacol. Exp. Ther.）、292巻、647－653ページ（2000年）〕。

(ii) PDE-IV阻害剤は、ラットの胃排出運動を抑制する [バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorg. Med. Chem. Lett.)、12巻、653-658ページ (2002年)]。

(iii) PDE-IV阻害剤は、経口投与または静脈内投与により、イヌの嘔吐を引き起こす [ユーロピアン・ジャーナル・オブ・ファルマコロジー (Eur. J. Pharmacol.)、286巻、281-290ページ (1995年)；ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、42巻、1088-1099ページ (1999年)；ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、42巻、4216-4223ページ (1998年)；ラボラトリー・アニマル・サイエンス (Lab. Anim. Sci.)、45巻、647-651ページ (1995年)]。

(iv) PDE-IV阻害剤は、経口投与または腹腔内投与により、スunksの嘔吐を引き起こす [ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、40巻、3248-3253ページ (1997年)]。

以上のことから、PDE-IV阻害剤において、気道系への薬理効果と消化器系への薬理効果を分離することが必要と認識されている。

一方、PDE-IV阻害作用を有するベンゾフラン誘導体、1,3-ベンゾジオキソール誘導体など、例えば7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシスピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン]またはその薬理学的に許容される塩などが知られている (WO 96/36624号)。

#### 発明の開示

本発明の目的は、PDE-IV阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有し、かつ気道系への薬理効果と消化器系への薬理効果の分離が可能な気道内投与剤を提供することにある。

本発明は、以下の(1)～(22)に関する。

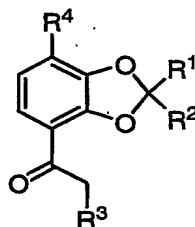
(1) 気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して350倍以上となるPDE-IV阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する気道内投与剤。

(2) 気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して500倍以上となるPDE-I V阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する気道内投与剤。

(3) 気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して1000倍以上となるPDE-I V阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する気道内投与剤。

(4) 気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して2000倍以上となるPDE-I V阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する気道内投与剤。

(5) PDE-I V阻害作用を有する化合物が、式(I)

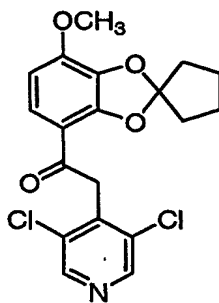


(I)

(式中、 $R^1$ および $R^2$ は同一または異なって低級アルキルを表すか、または $R^1$ と $R^2$ が隣接する炭素原子と一緒にあって飽和炭素環を形成し、 $R^3$ は置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、 $R^4$ はヒドロキシまたは低級アルコキシを表す)で表される化合物である(1)～(4)のいずれかに記載の気道内投与剤。

(6)  $R^3$ が置換もしくは非置換のピリジルである(5)記載の気道内投与剤。

(7) PDE-I V阻害作用を有する化合物が、式(II)



(II)

で表される7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキスピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン]

である（１）記載の気道内投与剤。

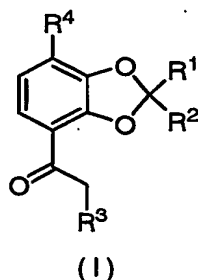
（８） 気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して３５０倍以上となるＰＤＥ－ＩＶ阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を気道内投与することを特徴とする呼吸器疾患の治療および／または予防方法。

（９） 気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して５００倍以上となるＰＤＥ－ＩＶ阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を気道内投与することを特徴とする呼吸器疾患の治療および／または予防方法。

（１０） 気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して１０００倍以上となるＰＤＥ－ＩＶ阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を気道内投与することを特徴とする呼吸器疾患の治療および／または予防方法。

（１１） 気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して２０００倍以上となるＰＤＥ－ＩＶ阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を気道内投与することを特徴とする呼吸器疾患の治療および／または予防方法。

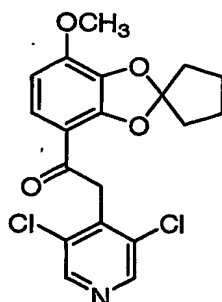
（１２） ＰＤＥ－ＩＶ阻害作用を有する化合物が、式（Ｉ）



（式中、 $R^1$ および $R^2$ は同一または異なって低級アルキルを表すか、または $R^1$ と $R^2$ が隣接する炭素原子と一緒になって飽和炭素環を形成し、 $R^3$ は置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、 $R^4$ はヒドロキシまたは低級アルコキシを表す）で表される化合物である（８）～（１１）のいずれかに記載の呼吸器疾患の治療および／または予防方法。

（１３）  $R^3$ が置換もしくは非置換のピリジルである（１２）記載の呼吸器疾患の治療および／または予防方法。

（１４） ＰＤＥ－ＩＶ阻害作用を有する化合物が、式（ＩＩ）



(II)

で表される 7- [2- (3, 5-ジクロロ-4-ピリジル) -1-オキソエチル] -4-メトキシスピロ [1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1'-シクロペンタン] である (8) 記載の呼吸器疾患の治療および／または予防方法。

(15) 呼吸器疾患が、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、肺気腫、慢性気管支炎、肺繊維症、肺高血圧症および好酸球性肺炎からなる群から選ばれる疾患である (8) ~ (14) のいずれかに記載の呼吸器疾患の治療および／または予防方法。

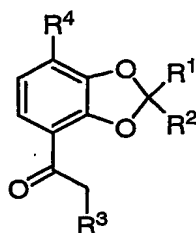
(16) 気道内投与剤の製造のための、気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して 350 倍以上となる PDE-I V 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(17) 気道内投与剤の製造のための、気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して 500 倍以上となる PDE-I V 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(18) 気道内投与剤の製造のための、気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して 1000 倍以上となる PDE-I V 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(19) 気道内投与剤の製造のための、気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して 2000 倍以上となる PDE-I V 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(20) PDE-I V 阻害作用を有する化合物が、式 (I)

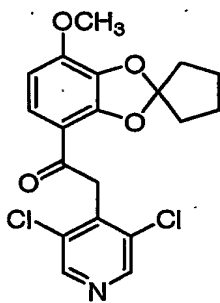


(I)

(式中、 $R^1$ および $R^2$ は同一または異なって低級アルキルを表すか、または $R^1$ と $R^2$ が隣接する炭素原子と一緒にあって飽和炭素環を形成し、 $R^3$ は置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、 $R^4$ はヒドロキシまたは低級アルコキシを表す)で表される化合物である(16)~(19)のいずれかに記載の使用。

(21)  $R^3$ が置換もしくは非置換のピリジルである(20)記載の使用。

(22) PDE-IV阻害作用を有する化合物が、式(II)



(II)

で表される7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシスピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン]である(16)記載の使用。

本明細書において、気道系とは、呼吸に関わるすべての器官を意味し、具体的には鼻腔、副鼻腔、口腔、咽頭、扁桃、気管、気管支、肺胞などがあげられる。また、それらに付随する血管系も包含される。また、気道内とは、呼吸気の通路を意味し、具体的には鼻腔内、副鼻腔内、口腔内、咽頭内、気管支内、気管支枝内、肺胞内などがあげられる。

本発明の気道内投与剤により例えば呼吸器疾患の治療が可能であり、該呼吸器疾患の例としては、例えば気管支平滑筋の収縮を伴う呼吸器疾患、気道血管系収縮を伴う呼吸器疾患、炎症を伴う呼吸器疾患、粘液分泌を伴う呼吸器疾患、気道壁の可逆的または不可逆的な組織的変性を伴う呼吸器疾患、気道血管系の可逆的または不可逆的な



組織的変性を伴う呼吸器疾患、肺胞の可逆的または不可逆的な変性を伴う呼吸器疾患、鼻腔の可逆的または不可逆的な組織的変性を伴う呼吸器疾患、副鼻腔の可逆的または不可逆的な組織的変性を伴う呼吸器疾患などがあげられ、より具体的には、気管支喘息、COPD、肺気腫、慢性気管支炎、肺繊維症、肺高血圧症、好酸球性肺炎、アレルギー性鼻炎、好酸球性副鼻腔炎、慢性または急性副鼻腔炎、咽頭炎、扁桃炎などがあげられる。

本発明の気道内投与剤の気道内投与の方法としては、例えば気道内注入、気道内吸入などがあげられ、より具体的な処方形態としては、例えば点鼻剤、ドライパウダー製剤、溶液噴霧製剤、懸濁液噴霧製剤などがあげられる。

本発明の気道内投与剤の有効成分として用いられる物質は、後述の試験例1に記載の方法と同様に、被検動物（SD系ラット）に4mg/kgの用量で気道内投与し、肺組織内および血漿中の各AUC（それぞれ肺組織内および血漿中濃度－時間曲線下面積）を測定した場合、その肺組織内AUC（肺組織内濃度）が血漿中AUC（血漿中濃度）に対して350倍以上となるPDE-I V阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩であればいずれでもよく、好ましくは500倍以上、より好ましくは1000倍以上、さらに好ましくは2000倍以上の肺組織内濃度となる該PDE-I V阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩があげられる。

本発明の気道内投与剤の有効成分として用いられる物質のより具体的な例として、以下の（a）～（f）のような性質を有する物質があげられるが、本発明の気道内投与剤の有効成分として用いられる物質はこれらに限定されるものではない。なお、ここではPDE-I V阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を総称して物質とする。

（a） 気道内投与された物質の経肺吸収が極めて緩やかであり、かつ循環血に移行した後、速やかに肝代謝を受けて不活性化され、一方消化管に遺漏した物質が腸管から吸収された後、肝臓で同様に速やかに代謝不活性化されるもの。

（b） 気道内投与された物質が肺固有の蛋白質に高い親和性を有し、その濃度平衡が大きく肺に偏るもの。

（c） 気道内投与された物質の結晶が非常にゆっくりと溶解し、さらに経肺吸収

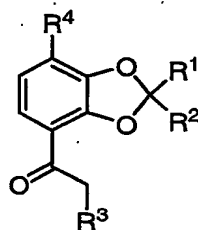
が極めて緩やかであり、一方消化管に遺漏した物質が腸管から吸収されず、そのまま糞中に排泄されるもの。

(d) 気道内投与された物質の経肺吸収が極めて緩やかであり、かつ循環血に移行した後、速やかに抱合体を形成し排泄されるもの。

(e) 気道内投与された物質の経肺吸収が極めて緩やかであり、かつ循環血に移行した後、速やかに血中酵素で代謝不活性化されるもの。

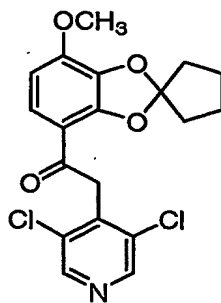
(f) 物質がプロドラッグ（活性の前駆体）であり、気道内投与された物質が肺内に特異的な酵素で代謝活性化され、一方消化管に遺漏した物質が代謝を受けずかつ腸管から吸収されず、そのまま糞中に排泄されるもの。

さらに本発明の気道内投与剤の有効成分として用いられるPDE-I V阻害作用を有する化合物の具体例としては、例えばWO96/36624号、WO99/16768号などに記載の1, 3-ベンゾジオキソール誘導体、ベンゾフラン誘導体などがあげられる。より具体的には、式(I)



(I)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物、好ましくは $R^3$ が置換もしくは非置換のピリジルである化合物、さらに好ましくは式(II)



(II)

で表される7-[2-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシスピロ[1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1'-シクロペンタン]

があげられるが、本発明の気道内投与剤の有効成分として用いられるPDE-I V阻害作用を有する化合物はそれらに限定されるものではない。

以下、式(I)および(II)で表される化合物をそれぞれ化合物(I)および化合物(II)という。他の式番号の化合物についても同様である。

式(I)の各基の定義において、

低級アルキルおよび低級アルコキシの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数1~8のアルキルがあげられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどがあげられる。

隣接する炭素原子と一緒に形成される飽和炭素環としては、例えば炭素数3~8のシクロアルカンがあげられ、具体的にはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンなどがあげられる。

芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基などがあげられ、具体的にはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、フリルなどがあげられる。

置換芳香族複素環基および置換ピリジルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換基数1~3の低級アルコキシ、ハロゲンなどがあげられる。ここで示した低級アルコキシは前記と同義であり、ハロゲンはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素の各原子を意味する。

PDE-I V阻害作用を有する化合物の薬理学的に許容される塩は、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩などを包含する。

PDE-I V阻害作用を有する化合物の薬理学的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩があげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩な

どのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、アンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩などの塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジンなどの付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、グリシン、フェニルアラニン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの付加塩があげられる。

次に、化合物（I）の製造方法について説明する。

化合物（I）は、WO 96/36624号に記載の方法により製造することができる。

化合物（I）には、互変異性体などの立体異性体が存在し得るが、本発明の気道内投与剤には、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を使用することができる。

化合物（I）の塩を取得したいとき、化合物（I）が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物（I）を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて単離、精製すればよい。

また、化合物（I）およびその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明の気道内投与剤に使用することができる。

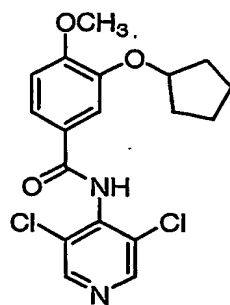
次に、本発明の気道内投与剤の効果について、試験例により具体的に説明する。

試験例1：気管支内投与における肺組織内濃度と血漿中濃度の推移（SDラット）

SD系の雄性ラット（日本チャールス・リバー、神奈川）を温度 $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ の条件下で飼育し、7週齢で、体重が $210 \sim 240\text{ g}$ の範囲のものを試験に用いた。試験化合物（化合物（II））の投与は非絶食下で行い、試験期間中、固形飼料（F-2：船橋農場、千葉）および水道水を自由に摂取させた。試験例数は各時点 $n=2$ とした。

<投与液の調製>

常法により、化合物（II）およびPDE-IV阻害剤として知られているRP73401 [ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、37巻、1696-1703ページ (1994年)]



RP73401

の製剤（乳糖／化合物（II）またはRP73401＝5／1）を調製し、それぞれ0.125重量／容量％チロキサポール（アレベール：登録商標、日本商事、大阪）に懸濁した。得られた懸濁液をさらに0.25重量／容量％の乳糖

（Pharmatose 325M：登録商標、DMV

INTERNATIONAL、Veghel、Netheland）を含む

0.125重量／容量％チロキサポール（投与溶媒）で希釈し、目的濃度の化合物（II）またはRP73401の投与用懸濁液を調製した。

#### <気管支内投与>

化合物（II）およびRP73401は、それぞれ投与量4mg/kgで気管支内投与した。ディスポーザブル経口ゾンデ（マウス用：フチガミ器械店、京都）を用い、投与溶媒または化合物（II）もしくはRP73401の投与用懸濁液をエーテル麻酔したラットの左右の気管支にそれぞれ100μLずつ、計200μL気管支内投与した。

#### <採血および臓器の摘出>

気管支内投与した後、0.25、0.5、1、2および4時間の各時点で軽度エーテル麻酔下のラットを開腹し、下行大静脈よりヘパリン処理した注射筒（24G；1mL：テルモ、東京）を用いて約1mL採血した。血液より冷却遠心分離機を用いて血漿を分離し、測定まで－20℃で凍結保存した。肺胞を洗浄した後、気管支を切除して肺を分取し、湿重量の測定を行い凍結保存した。

#### <血漿サンプルの調製と血漿中AUC（血漿中濃度）の測定>

上記で採取した血漿100μLに、25μg/mL 7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキシエチル]-4-メトキシススピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロヘキサン]（内部標準物質）のメタノール溶液

200  $\mu$ Lを加え攪拌し、氷上で10分間放置した後、遠心分離し、上清200  $\mu$ Lを窒素気流下で乾固した。得られた乾固物をメタノール200  $\mu$ Lに溶解し、遠心分離した。その上清を遠心式濾過ユニットウルトラフリー (C3GV; 0.22  $\mu$ m: 日本ミリポア、東京) で遠心濾過した。濾液100  $\mu$ Lを血漿サンプルとして、質量分析装置 (LC/MS/MS) により化合物 (II) およびRP73401の濃度を測定した。

#### <肺サンプルの調製と肺組織内AUC (肺組織内濃度) の測定>

イムノチューブ (15mL: Nunc, Glostrup, Denmark) 中、上記で分取した肺に、予め肺組織 (lung tissues) に対する内部標準物質の濃度が10  $\mu$ g/g lung tissuesとなるように内部標準物質を添加し、窒素気流下で乾固した。得られた乾固物に湿重量の1倍量の精製水

(Milli-Q SP Reagent Water System: 日本ミリポア、東京) を加え、ホモジネーター (池本理化工業、東京) によりホモジネートした。さらに2倍量のメタノールを添加してホモジネートした後、氷上で10分間放置し遠心分離した。上清300  $\mu$ Lをマイクロチューブに取り、再度遠心分離した。得られた上清100  $\mu$ Lを肺サンプルとして、液体高速クロマトグラフィー (HPLC) により化合物 (II) およびRP73401の濃度を測定した。

化合物 (II) を気管支内投与した場合、肺組織内AUC (肺組織内濃度) は3640 mg h/mL、血漿中AUC (血漿中濃度) は0.733 mg h/mLであり、肺組織内濃度が血漿中濃度に比べ4970倍高い値を示した。また、生物学的半減期 ( $T_{1/2}$ ) は3.81時間であった。

一方、RP73401を気管支内投与した場合、肺組織内AUC (肺組織内濃度) は248 mg h/mL、血漿中AUC (血漿中濃度) は0.826 mg h/mLであり、肺組織内濃度が血漿中濃度に比べ300倍高い値を示した。また、生物学的半減期 ( $T_{1/2}$ ) は0.341時間であった。

試験例2: 気管支内投与による抗原誘発好酸球浸潤または抗原誘発好中球浸潤に対する効果 (BNラット)

試験は、公知の方法 [パルマナリー・ファーマコロジー (Pulmonary Pharmacology)、8巻、83-89ページ (1995年)] に準じて行っ

た。

試験には6週齢の雄性BNラット（日本チャールズリバー社）を使用した。ラットは室温19～25℃、湿度30～70%、1日12時間照明（午前7時～午後7時）の飼育室にて、プラスチックケージに5～6匹ずつ収容し、市販の固形飼料と水を自由に摂取させて飼育した。

ラットに卵白アルブミン1mg（OVA：シグマ社製）および水酸化アルミニウム200mg（和光純薬社製）を生理食塩液1mL（大塚製薬工場社製）に懸濁したものを1mL皮下投与した後、百日咳死菌懸濁液0.5mL（ $2 \times 10^{10}$ 個/1mL生理食塩液、科研製薬社製）を腹腔内投与することにより能動感作した。能動感作の14日後、ラットをプラスチックチャンバー（30×50×30cm）内に入れ、1重量/容量%OVAの生理食塩液を10分間噴霧することにより抗原暴露を行った。噴霧には超音波ネブライザー（オムロン社製）を用いた。

試験例1と同様にして、化合物（II）の投与用懸濁液を調製し、感作ラットへの気管支内投与を行った。

抗原暴露の30分前に、投与溶媒または化合物（II）の投与用懸濁液を感作ラットの左右の気管支にそれぞれ100μLずつ、計200μL気管支内投与した。化合物（II）の投与用懸濁液を感作ラットに気管支内投与し、1重量/容量%OVA－生理食塩液を噴霧した群を化合物（II）投与群、投与溶媒を感作ラットに気管支内投与し、1重量/容量%OVA－生理食塩液を噴霧した群を溶媒投与群、投与溶媒を感作ラットに気管支内投与し、生理食塩液を噴霧した群を生理食塩液群とした。

抗原暴露または生理食塩液噴霧24時間後に気管支肺胞洗浄（BAL）を実施した。すなわち、ラットをペントバルビタール（大日本製薬社製）の腹腔内投与により麻酔し、気管カニューレを介して生理食塩液で肺胞腔内を洗浄し、気管支肺胞洗浄液（BALF）を得た。

BALFを毎分950回転（200×g）、10分間、4℃の条件で遠心し、沈殿した細胞を生理食塩液1mLに懸濁した後、自動血球カウンター（日本光電社製）を用いて総白血球数を測定した。また、Cytospin III（Shandon社製）を用いて細胞の塗抹標本を作成した。塗抹標本をギムザ染色した後、光学顕微鏡にて細胞500個を観察し、好酸球および好中球の細胞数を数えてそれぞれ比率を算

出した。好酸球数および好中球数は、総白血球数にそれぞれ好酸球数および好中球数のそれぞれの比率を掛け合わせて算出した。BALF中の好酸球数および好中球数の増加に対する抑制率(%)は下記にしたがって計算した。

抑制率(%) =

$$\frac{\text{溶媒投与群の好酸球数または好中球数} - \text{化合物(II)投与群の好酸球数または好中球数}}{\text{溶媒投与群の好酸球数または好中球数} - \text{生理食塩液群の好酸球数または好中球数}} \times 100$$

その結果をそれぞれ第1表および第2表に示した。なお、好酸球数および好中球数の各値は平均値±標準誤差で示した。

第1表

投与群	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{匹}$ )	好酸球数 ( $10^6/\text{BALF}$ )	抑制率 (%)
生理食塩液	—	$0.02 \pm 0.00$	—
溶媒	—	$1.16 \pm 0.02^*$	—
化合物(II)	30	$0.09 \pm 0.03$	50
化合物(II)	100	$0.04 \pm 0.01^{##}$	86

\*:  $P < 0.001$  (生理食塩液群対比、Aspin-Welch検定)

##:  $P < 0.001$  (溶媒投与群対比、Dunnett検定)

第2表

投与群	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{匹}$ )	好中球数 ( $10^6/\text{BALF}$ )	抑制率 (%)
生理食塩液	—	$0.26 \pm 0.05$	—
溶媒	—	$1.11 \pm 0.13$	—
化合物(II)	30	$0.64 \pm 0.14$	56
化合物(II)	100	$0.43 \pm 0.06^\#$	80

#:  $P < 0.01$  (溶媒投与群対比、Dunnett検定)

BNラットに化合物(II)を気管支内投与することにより、BALF中の好酸球数および好中球数は減少し、抗原誘発による気管支肺胞への好酸球の浸潤および好中球の浸潤が抑制された。本評価系は、例えばヒトの喘息における病態の一部を再現するものとして知られていることから、化合物(II)はヒトの喘息に有効であると考えられる。

一方、上記試験と同様に、RP73401による気管支肺胞への抗原誘発好酸球浸潤および好中球浸潤に対する抑制作用について調べた。その結果、RP73401は、



抗原誘発好酸球浸潤および好中球浸潤に対し、それぞれ30-100  $\mu\text{g}$ /匹の用量で有意な抑制作用を示した。

### 試験例3：気管支内投与による胃排出抑制作用（SDラット）

試験には雄性SDラット（6週齢；入荷時体重は180-200 g；日本エスエルシー）を使用した。ラットは室温23 $\pm$ 1 $^{\circ}\text{C}$ 、湿度55 $\pm$ 5%の動物室で固形飼料および飲料水を自由に摂取させて飼育した。

試験例1と同様にして、化合物（II）およびRP73401の投与用懸濁液を調製し、それぞれ気管支内投与に供した。

#### <胃排出試験>

ラット（実験使用時の体重は約200 g）は試験の前日（約24時間前）に絶食を施し、飲料水のみで飼育した。胃排出試験はフェノールレッド法〔アーカイブス・インターナショナル・ファーマコジン（Arch. Int. Pharmacodyn）、246巻、286-294ページ（1980年）〕により実施した。

1群6匹のラットに0.05重量/容量%フェノールレッドを含む1.5重量/容量%カルボキシメチルセルロース（CMC）溶液（以下、P-C液という）1.5 mLを経口投与した。経口投与の15分後にラットを屠殺して速やかに開腹した後、十二指腸の一部を含む胃部を全摘出した。摘出した胃を0.1 mol/L NaOH水溶液40 mL中で切開してP-C液を回収し、胃内に残存するフェノールレッド量を測定した。すなわち、回収した胃内P-C液の1 mLを7.5重量/容量%トリクロル酢酸（TCA）水溶液2 mLと混合し、遠心分離した後、上清2 mLを1 mol/L NaOH水溶液2 mLと混和してオートシッパーフォトメーター（560 nm；U-1080：日立製作所、東京）にて得られた混合液の吸光度（OD値）を測定した。化合物（II）またはRP73401の投与用懸濁液はP-C液を経口投与する30分前に気管支内投与した（薬物投与群）。同様に、投与用懸濁液の代わりに投与溶媒を気管支内投与した群を設けた（陽性対照群）。さらに、投与溶媒を気管支内投与し、かつP-C液を経口投与した直後に胃内容物を回収した群を設けた（陰性対照群）。薬物投与群または投与溶媒投与群での胃排出率（%）の算出は下式（1）より求め、薬物の胃排出に対する抑制率（%）は胃排出率から下式（2）より求めた。その結果を図1に示した。

$$(1) \quad \text{胃排出率 (\%)} = 1 - \frac{\text{陽性対照群または薬物投与群のOD値}}{\text{陰性対照群のOD値の平均値}} \times 100$$

$$(2) \quad \text{胃排出に対する抑制率 (\%)} = 1 - \frac{\text{薬物投与群の胃排出率}}{\text{陰性対照群の胃排出率の平均値}} \times 100$$

以上の結果、化合物 (I I) を気管支内投与した場合、試験例 2 で示された薬効用量範囲 (30-100  $\mu\text{g}$ /匹) では、胃排出に対する顕著な抑制作用は認められなかった。

一方、RP 73401 を気管支内投与した場合、同様に試験例 2 で示された薬効用量範囲 (30-100  $\mu\text{g}$ /匹) では、胃排出に対する用量依存的な抑制作用が観察された。

以上のことから、化合物 (I I) を気道内投与した場合、従来の PDE-I V 阻害剤が有する副作用である嘔吐を回避できると考えられる。

以上、試験例 1~3 の結果、気管支内投与した場合、肺組織内 AUC (肺組織内濃度) と血漿中 AUC (血漿中濃度) の比が 4970 倍となる化合物 (I I) を気管支内投与することにより、消化管系に対する作用をほとんど引き起こすことなく、肺での薬効を実現できることが示された。一方、気管支内投与した場合、肺組織内濃度と血漿中濃度の比が 300 倍となる RP 73401 を気管支内投与することにより、呼吸器での薬効用量で消化管への作用が引き起こされた。このことから肺組織濃度と血漿中濃度の比に相関して、呼吸器系での薬理効果と消化器系での薬理効果が乖離することが確認された。

本発明に係わる気道内投与剤は、気道内投与したときの肺組織内濃度が血漿中濃度に対して 350 倍以上、好ましくは 500 倍以上、より好ましくは 1000 倍以上、さらに好ましくは 2000 倍以上の濃度となる PDE-I V 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有し、これらをそのまま単独で用いることも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供される。また、それら医薬製剤は、動物および人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、任意の他の治療上有効である 1 つまたは 2 つ以上の他の有効成分との混合物として使用することもできる。またそれら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技

術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、例えば吸入、点鼻などの気道内投与方法があげられる。

投与形態としては、例えばエアロゾル製剤、吸入製剤、ドライパウダー製剤などがあげられる。

エアロゾル製剤または吸入製剤は活性成分を粉末状、液状または懸濁状にして、吸入噴射剤または担体中に配合し、例えば定量噴霧式吸入器などの適当な吸入容器に充填することにより製造される。上記活性成分が粉末の場合は、通常の機械的粉末吸入器を、液状または懸濁状の場合はネブライザーなどの吸入器をそれぞれ使用することもできる。吸入噴射剤としては、従来公知のものを広く使用でき、例えばフロンー 1 1、フロンー 1 2、フロンー 2 1、フロンー 2 2、フロンー 1 1 3、フロンー 1 1 4、フロンー 1 2 3、フロンー 1 4 2 c、フロンー 1 3 4 a、フロンー 2 2 7、フロンー C 3 1 8、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンなどのフロン系化合物、プロパン、イソブタン、n-ブタンなどの炭化水素系ガス、ジエチルエーテルなどのエーテル類、窒素ガス、炭酸ガスなどがあげられる。懸濁状の製剤の場合は、ソルビタントリオーレートなどの懸濁補助剤を添加してもよい。担体としては、従来公知のものを広く使用でき、例えば糖類、糖アルコール類、アミノ酸類などがあげられ、乳糖、D-マンニトールなどが好ましい。

ドライパウダー製剤は、ドライパウダー吸入器を使用する粉末状の吸入用製剤であり、気道内に到達させるために、微細化された活性成分を、微粒子として吸入させることを特徴としている。微細化された活性成分の粒子径は、 $1\mu\text{m}$ ～ $6\mu\text{m}$ の範囲であることが好ましいことが知られており [インターナショナル・ジャーナル・オブ・ファーマシューティクス (Int. J. Pharm.)、101巻、1-13ページ (1994年)]、活性成分の微細化方法としては、一般的な粉碎方法を適用することができる。粉碎方法は特に限定されず、当該分野において周知の方法を用いることができる。例えば、乳鉢粉碎、ボールミル粉碎、ハンマーミル粉碎、流体エネルギー粉碎 (例えばジェットミル粉碎) などがあげられる。また、ドライパウダー製剤は、微細化された活性成分の凝集を抑制し、気道内への到達率を向上させるためのキャリア粒子を含有していてもよい。微細化された活性成分は、キャリア粒子表面に付着し

ていることにより凝集が抑制され、吸入時にキャリアから離れ気道内に送達される。キャリア粒子としては、例えば糖類、糖アルコール類などがあげられ、具体的には乳糖、D-マンニトールなどがあげられる。キャリア粒子の粒子径は、好ましくは  $20\mu\text{m} \sim 150\mu\text{m}$  の範囲であり、さらに好ましくは  $50\mu\text{m} \sim 100\mu\text{m}$  の範囲である。また、キャリア粒子は、吸入時にキャリア粒子からの活性成分粒子の離脱を促進するため、ボールミルなどを用いた表面処理がなされていてもよい。ドライパウダー製剤の製剤全重量に対する活性成分の量は、好ましくは  $0.5\text{重量}\% \sim 50\text{重量}\%$ 、より好ましくは  $1.0\text{重量}\% \sim 30\text{重量}\%$  である。

また、上記各製剤は、乳糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤、大豆レシチン、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などから選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を含有していてもよい。

本発明で用いられるPDE-I V阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度などにより異なるが、通常成人一人当たり  $1\mu\text{g} \sim 1000\text{mg}$ 、好ましくは  $0.01 \sim 100\text{mg}$ 、より好ましくは  $0.05 \sim 20\text{mg}$  を一日一回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

#### 図面の簡単な説明

第1図は、化合物(II)およびRP73401の投与量と胃排出に対する抑制率の相関を示したものである。縦軸は胃排出に対する抑制率(%)を表し、横軸は投与量( $\mu\text{g}/\text{匹}$ )を表す。—○—は化合物(II)の胃排出に対する抑制率(%)を表し、—●—はRP73401の胃排出に対する抑制率(%)を表す。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明の態様を実施例で説明するが、本発明の範囲はこれら実施例により限定されることはない。

##### 実施例1：ドライパウダー製剤

ジェットミル(A-O JET; セイシン企業)を用いて、化合物(II)  $10\text{g}$  を空気圧  $5\text{kg}/\text{cm}^2$  で  $1.5\text{g}/\text{分}$  の送り速度で粉碎した(体積平均粒子径

: 5.7  $\mu\text{m}$ )。得られた化合物 (II) の粉碎物と乳糖 (Pharmatose 325M:登録商標、DMV INTERNATIONAL、Veghel、Netherlands) とを重量比 1 : 5 で混合し、ドライパウダー製剤を得た。該製剤は慣用のドライパウダー吸入器により、投与可能である。

#### 実施例 2 : ドライパウダー製剤

実施例 1 で得られた化合物 (II) の粉碎物と乳糖 (Pharmatose 325M:登録商標、DMV INTERNATIONAL、Veghel、Netherlands) とを重量比 1 : 50 で混合し、ドライパウダー製剤を得た。該製剤は慣用のドライパウダー吸入器により、投与可能である。

#### 実施例 3 : 吸入剤

実施例 1 で得られた化合物 (II) の粉碎物 100 mg を液化ジクロロフルオロメタン (フロン-21) 3 mL と液化トリクロロフルオロメタン (フロン-11) 2 mL の混合液に懸濁し、慣用のエアロゾル噴霧器 (1 回噴霧量 50  $\mu\text{L}$ ) に充填し、吸入剤を得る。

#### 実施例 4 : 吸入剤

実施例 1 で得られた化合物 (II) の粉碎物 100 mg および大豆レシチン 50 mg を液化ジクロロフルオロメタン (フロン-21) 3 mL と液化トリクロロフルオロメタン (フロン-11) 2 mL の混合液に懸濁し、慣用のエアロゾル噴霧器 (1 回噴霧量 50  $\mu\text{L}$ ) に充填し、吸入剤を得る。

#### 実施例 5 : 吸入剤

実施例 1 で得られた化合物 (II) の粉碎物 100 mg をソルビタントリオーレート 100 mg およびフロン-11 10 g に懸濁させる。得られた懸濁液を安全な噴霧混合液 (フロン-11 / フロン-114) 50 g に  $-5.0^{\circ}\text{C}$  で分散し、慣用のエアロゾル噴霧器に充填し、吸入剤を得る。

#### 実施例 6 : 水性懸濁吸入剤

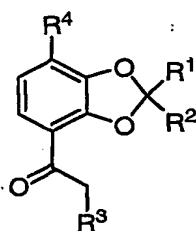
水とエタノール (1 : 1) の混合溶液 5 mL に化合物 (II) 1 mg を溶解させ、無菌ミリポアフィルター (孔径 0.2  $\mu\text{m}$ ) でろ過し、噴霧用製剤を得る。該製剤は慣用の噴霧器 (ネブライザー) により投与可能である。

産業上の利用可能性

本発明により、P D E－I V阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有し、かつ気道系への薬理効果と消化器系への薬理効果の分離が可能な気道内投与剤が提供される

## 請 求 の 範 囲

1. 気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して350倍以上となるPDE-IV阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する気道内投与剤。
2. 気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して500倍以上となるPDE-IV阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する気道内投与剤。
3. 気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して1000倍以上となるPDE-IV阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する気道内投与剤。
4. 気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して2000倍以上となるPDE-IV阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する気道内投与剤。
5. PDE-IV阻害作用を有する化合物が、式(I)

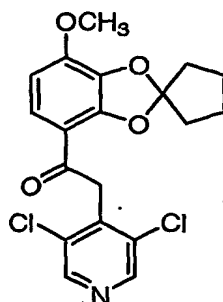


(I)

(式中、 $R^1$ および $R^2$ は同一または異なって低級アルキルを表すか、または $R^1$ と $R^2$ が隣接する炭素原子と一緒にあって飽和炭素環を形成し、 $R^3$ は置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、 $R^4$ はヒドロキシまたは低級アルコキシを表す)で表される化合物である請求の範囲第1～4項のいずれかに記載の気道内投与剤。

6.  $R^3$ が置換もしくは非置換のピリジルである請求の範囲第5項記載の気道内投与剤。

7. PDE-IV阻害作用を有する化合物が、式(II)



(II)

で表される 7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシスピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン]である請求の範囲第1項記載の気道内投与剤。

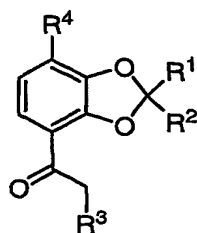
8. 気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して350倍以上となるPDE-I V阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を気道内投与することを特徴とする呼吸器疾患の治療および／または予防方法。

9. 気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して500倍以上となるPDE-I V阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を気道内投与することを特徴とする呼吸器疾患の治療および／または予防方法。

10. 気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して1000倍以上となるPDE-I V阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を気道内投与することを特徴とする呼吸器疾患の治療および／または予防方法。

11. 気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して2000倍以上となるPDE-I V阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を気道内投与することを特徴とする呼吸器疾患の治療および／または予防方法。

12. PDE-I V阻害作用を有する化合物が、式(I)



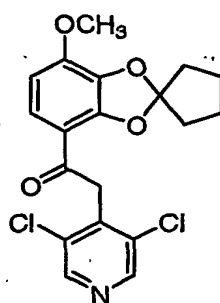
(I)



(式中、 $R^1$ および $R^2$ は同一または異なって低級アルキルを表すか、または $R^1$ と $R^2$ が隣接する炭素原子と一緒にあって飽和炭素環を形成し、 $R^3$ は置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、 $R^4$ はヒドロキシまたは低級アルコキシを表す)で表される化合物である請求の範囲8～11項のいずれかに記載の呼吸器疾患の治療および／または予防方法。

13.  $R^3$ が置換もしくは非置換のピリジルである請求の範囲第12項記載の呼吸器疾患の治療および／または予防方法。

14. PDE-I V阻害作用を有する化合物が、式(II)



(II)

で表される7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシスピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン]である請求の範囲第8項記載の呼吸器疾患の治療および／または予防方法。

15. 呼吸器疾患が、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺気腫、慢性気管支炎、肺繊維症、肺高血圧症および好酸球性肺炎からなる群から選ばれる疾患である請求の範囲第8～14項のいずれかに記載の呼吸器疾患の治療および／または予防方法。

16. 気道内投与剤の製造のための、気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して350倍以上となるPDE-I V阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

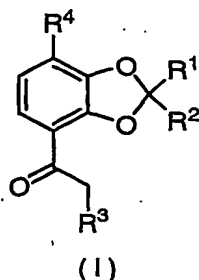
17. 気道内投与剤の製造のための、気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して500倍以上となるPDE-I V阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

18. 気道内投与剤の製造のための、気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して1000倍以上となるPDE-I V阻害作用を有する化合物また

はその薬理的に許容される塩の使用。

19. 気道内投与剤の製造のための、気道内投与したときの肺組織内濃度が、その血漿中濃度に対して2000倍以上となるPDE-I V阻害作用を有する化合物またはその薬理的に許容される塩の使用。

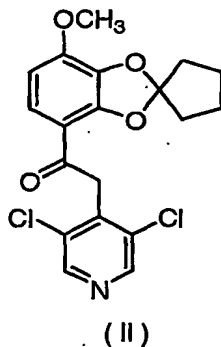
20. PDE-I V阻害作用を有する化合物が、式(I)



(式中、 $R^1$ および $R^2$ は同一または異なって低級アルキルを表すか、または $R^1$ と $R^2$ が隣接する炭素原子と一緒になって飽和炭素環を形成し、 $R^3$ は置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、 $R^4$ はヒドロキシまたは低級アルコキシを表す)で表される化合物である請求の範囲第16～19項のいずれかに記載の使用。

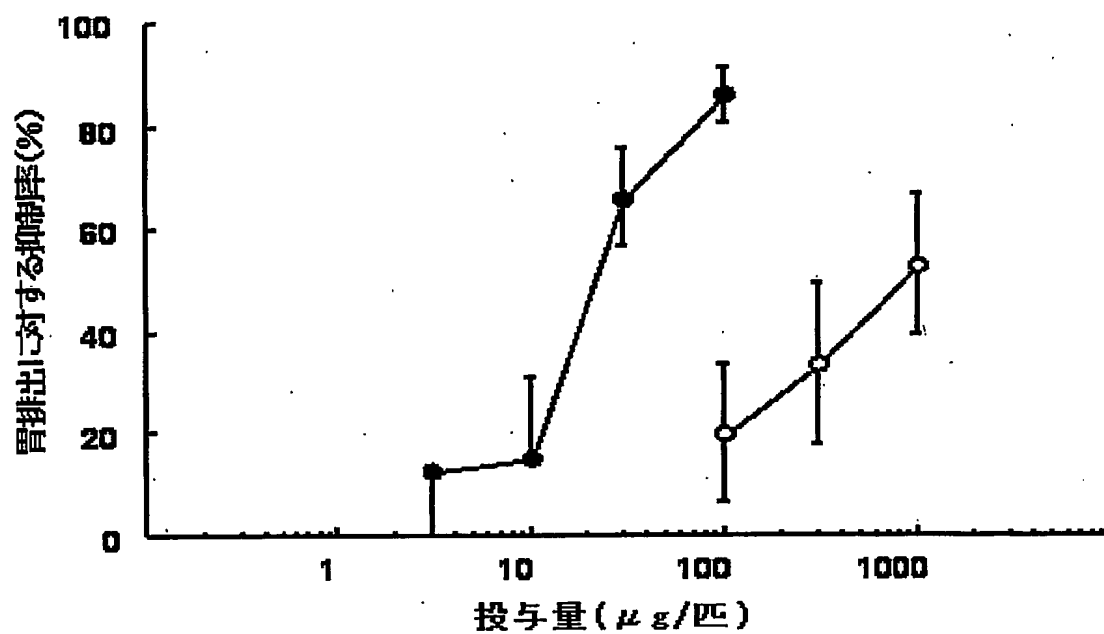
21.  $R^3$ が置換もしくは非置換のピリジルである請求の範囲第20項記載の使用。

22. PDE-I V阻害作用を有する化合物が、式(II)



で表される7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシスピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン]である請求の範囲第16項記載の使用。

第1図



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004601

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, A61K31/443, A61P11/00//C07D405/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00-45/08, A61K31/00-31/80, A61P1/00-43/00,  
C07D405/00-405/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), BIOTECHABS (STN), CAPLUS (STN),  
REGISTRY (STN), WPI (DIALOG), JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96/36624 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 21 November, 1996 (21.11.96), Claims; example 140; page 61, line 15 to page 63, line 3	1-7, 16-22
P, X	WO 03/066044 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARM GMBH & CO. KG), 14 August, 2003 (14.08.03), Example 140; description, page 26, line 26 to page 27, line 2	1-7, 16-22
P, A	WO 2004/005276 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 15 January, 2004 (15.01.04)	1-7, 16-22
A	WO 01/32165 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 10 May, 2001 (10.05.01)	1-7, 16-22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered  
to be of particular relevance"E" earlier application or patent but published on or after the international  
filing date"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than  
the priority date claimed"T" later document published after the international filing date or priority  
date and not in conflict with the application but cited to understand  
the principle or theory underlying the invention"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such combination  
being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
16 June, 2004 (16.06.04)Date of mailing of the international search report  
13 July, 2004 (13.07.04)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004601

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/016279 A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 27 February, 2003 (27.02.03)	1-7, 16-22
A	WO 02/098880 A1 (BAYER AG.), 12 December, 2002 (12.12.02)	1-7, 16-22
A	JP 2002-537383 A (Merck Frosst Canada and Co.), 05 November, 2002 (05.11.02)	1-7, 16-22

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004601

**Box No. II** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8-15  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The inventions according to claims 8 to 15 pertain to methods for treatment of the human body by therapy (PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv)).
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III** Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/JP2004/004601

WO 96/36624 A1	1996.11.21	AU 9657029 A NO 9700151 A EP 771794 A1 KR 97704724 A US 2002/0128290 A1 US 6514996 B2 CN 1154697 A US 671697 B1
WO 03/016279 A1	2003.02.27	JP 2003-119180 A JP 2003-119195 A JP 2003-119196 A EP 1424326 A1
WO 01/32165 A1	2001.05.10	AU 200113445 A NO 200201937 A BR 200015039 A EP 1225884 A1 KR 2002050249 A SK 200200729 A3 CZ 200201443 A3 CN 200201443 A3 HU 200203682 A2 ZA 200203349 A US 2003/0212113 A1 MX 2002004220 A1 NZ 518002 A
WO 02/098880 A1	2002.12.12	EP 1397363 A1
JP 2002-538115 A	2002.11.12	WO 00/51599 A1 AU 200037150 A EP 1156800 A1 NO 200104221 A BR 200008625 A KR 2001102460 A HU 200200026 A2 CN 1350453 A CZ 200103148 A3 ZA 20010187 A UA 6555576 B1 MX 200100085 A1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004601

## Claims 1 to 7 and 16 to 22

The inventions according to claims 1 to 7 and 16 to 22 are characterized in that, in the case of administering a compound having a PDE-IV inhibitory effect or its salt into the airway, the ratio of its concentration in a lung tissue to that in the plasma remains at a definite level or higher. Even though the description is examined, however, it is not specifically illustrated how to achieve such a ratio. Considering EXAMPLES, it is merely stated that a drug containing a compound having the chemical structure represented by the formula (II) in claim 7 satisfies the above ratio. It cannot be considered that this fact is self-evident for a person skilled in the art.

Concerning the inventions according to claims 1 to 7 and 16 to 22, therefore, the statement in the description does not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out.

As discussed above, the statement of the description does not comply with the prescribed requirements. In this international search report, therefore, prior art was searched exclusively relating to the case where the compound administered in practice into the airway in EXAMPLE was employed as a compound having a PDE-IV effect.



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/00, A61K31/443, A61P11/00 // C07D405/06

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/00-45/08, A61K31/00-31/80, A61P1/00-43/00, C07D405/00-405/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2004年
日本国実用新案登録公報	1996-2004年
日本国登録実用新案公報	1994-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), BIOTECHABS (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN),  
WPI (DIALOG), JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 96/36624 A1(協和醗酵工業株式会社) 1996. 11. 21, 請求の範囲, 実施例140, 第61頁15行-第63頁3行	1-7, 16-22
P X	WO 03/066044 A1(BOEHRINGER INGELHEIM PHARM GMBH & CO. KG) 2003. 08. 14, 実施例140, 明細書第26頁26行-第27頁2行	1-7, 16-22
P A	WO 2004/005276 A1(協和醗酵工業株式会社) 2004. 01. 15	1-7, 16-22
A	WO 01/32165 A1(SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2001. 05. 10	1-7, 16-22

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 06. 2004

国際調査報告の発送日

13. 7. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

荒木 英 則

4 C

9 7 3 6

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 03/016279 A1(田辺製薬株式会社) 2003. 02. 27	1-7, 16-22
A	WO 02/098880 A1(BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 2002. 12. 12	1-7, 16-22
A	JP 2002-537383 A(メルク フロスト カナダ アント カンパニー) 2002. 11. 05	1-7, 16-22

WO 96/36624 A1	1996. 11. 21	AU 9657029 A NO 9700151 A EP 771794 A1 KR 97704724 A US 2002/0128290 A1 US 6514996 B2 CN 1154697 A US 671697 B1
WO 03/016279 A1	2003. 02. 27	JP2003-119180 A JP 2003-119195 A JP 2003-119196 A EP 1424326 A1
WO 01/32165 A1	2001. 05. 10	AU 200113445 A NO 200201937 A BR 200015039 A EP 1225884 A1 KR 2002050249 A SK 200200729 A3 CZ 200201443 A3 CN 200201443 A3 HU 200203682 A2 ZA 200203349 A US 2003/0212113 A1 MX 2002004220 A1 NZ 518002 A
WO 02/098880 A1	2002. 12. 12	EP 1397363 A1
JP 2002-538115 A	2002. 11. 12	WO 00/51599 A1 AU 200037150 A EP 1156800 A1 NO 200104221 A BR 200008625 A KR 2001102460 A HU 200200026 A2 CN 1350453 A CZ 200103148 A3 ZA 20010187 A UA 6555576 B1 MX 200100085 A1

**請求の範囲 1-7, 16-22 について**

請求の範囲 1-7, 16-22 に係る発明は、PDE-IV 阻害作用を有する化合物またはその塩を気道内投与した際の肺組織内濃度の血漿中濃度に対する比率が一定の値以上であることを特徴とするものである。しかし、明細書を見ても、具体的にどのような手段によればかかる比率とすることが可能であるかについては何ら説明されておらず、実施例における記載をみても、僅かに請求の範囲 7 の式 (II) で表される化学構造を有する化合物を有効成分とするものについてかかる比率を満足することが記載されているに過ぎない。そして、これが当業者にとって自明な事項であるともいうことができない。

してみれば、請求の範囲 1-7, 16-22 に係る発明に関しては、明細書の記載が有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そして上のように、本願明細書の記載が所定の要件を満たしていないものであるから、国際調査報告では明細書の実施例において実施に気道内投与を行った化合物を PDE-IV 阻害作用を有する化合物として用いた場合のみを先行技術調査の対象とした。

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 8-15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 8-15 に係る発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。  
(PCT 17条(2)(a)(i)、PCT 規則39.1(iv))
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。